

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-247222

(43)Date of publication of application : 26.09.1995

(51)Int.Cl.

A61K 45/00

A61K 9/32

A61K 9/36

A61K 47/12

A61K 47/32

A61K 47/38

(21)Application number : 06-040911

(71)Applicant : TANABE SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 11.03.1994

(72)Inventor : HIRAKAWA YOSHIYUKI

YOSHINO KOUSUKE

FUKUI EIJI

KOMODA TAMI

(54) PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR RELEASING TO ADEQUATE PART IN ALIMENTARY CANAL

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a pharmaceutical preparation for oral administration capable of effectively transferring a pharmaceutically active ingredient to desired target site in alimentary canal.

CONSTITUTION: The characteristic of oral pharmaceutical preparation comprises having (a) an inner nuclei containing a pharmaceutically active ingredient and (b) a compressed coating layer consisting of an enteric polymer formed in the circumference of the inner nuclei. The pharmaceutical preparation has excellent characteristics not releasing the pharmaceutically active ingredient during time staying in stomach and during a time required for reaching a target site in intestine after being discharged from stomach and then, rapidly releasing the pharmaceutically active ingredient.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

18.10.1996

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

2917799

[Date of registration]

23.04.1999

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

THIS PAGE BLANK (USPTO)

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-247222

(43)公開日 平成7年(1995)9月26日

(51)Int.Cl. ⁹	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 45/00				
9/32				
9/36				
47/12	Z			
47/32	D			

審査請求 未請求 請求項の数9 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平6-40911	(71)出願人	000002956 田辺製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
(22)出願日	平成6年(1994)3月11日	(72)発明者	平川 善行 兵庫県神戸市東灘区向洋町中1丁目4番 130-102
		(72)発明者	吉野 廣祐 大阪府吹田市山田西2丁目8番A9-101 号
		(72)発明者	福井 栄司 兵庫県伊丹市山田字上西在13番地聖隆エレ ガントハイツ301号
		(74)代理人	弁理士 箕浦 繁夫

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 消化管内適所放出型製剤

(57)【要約】

【目的】 消化管内の所望する標的部位に医薬活性成分を効率的に送達しうる経口投与用医薬製剤を提供しようとするものである。

【構成】 (a) 医薬活性成分を含有する内核、及び
(b) 該内核の周囲に形成した腸溶性高分子からなる圧縮被覆層を有することを特徴とする経口用製剤。

【効果】 本発明の製剤は、胃内滞留中および胃排出後から腸内の標的部位に到達するまでに要する時間中は、医薬活性成分を放出せず、その後速やかに医薬活性成分を放出するという優れた特徴を有する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) 医薬活性成分を含有する内核、及び (b) 該内核の周囲に形成した腸溶性高分子からなる圧縮被覆層を有することを特徴とする消化管内適所放出型経口製剤。

【請求項2】 圧縮被覆層 (b) は、製剤が所望の腸内標的部位付近に到達するまでの時間、医薬活性成分放出を抑制する機能を有するものである請求項1記載の製剤。

【請求項3】 日本薬局方第十二改正の溶出試験法に従って溶出試験を行ったとき、第1液中では10時間以上実質的に医薬活性成分を放出せず、第2液中では少なくとも約2時間実質的に医薬活性成分を放出しない請求項1記載の製剤。

【請求項4】 圧縮被覆層 (b) が、内核重量の約150～600重量%の被覆率で形成されている請求項1記載の製剤。

【請求項5】 腸溶性高分子が、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート及びメタアクリル酸メタアクリル酸メチル共重合体から選ばれる一種又は二種以上である請求項1記載の製剤。

【請求項6】 親油性又は疎水性物質が、圧縮被覆層中に含有されている請求項1記載の製剤。

【請求項7】 親油性又は疎水性物質が可塑剤、高級脂肪酸類または高級脂肪酸の金属塩である請求項5記載の製剤。

【請求項8】 親油性又は疎水性物質が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、トリアセチン、라우リン酸、カプリン酸、クエン酸トリエチル及びクエン酸アセチルトリエチルから選ばれる一種または二種以上である請求項5記載の製剤。

【請求項9】 圧縮被覆層中における親油性又は疎水性物質の配合量が、腸溶性高分子に対して5～100重量%である請求項5記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、医薬活性成分を消化管内の特定部位へ選択的に送達し得る消化管内適所放出型経口製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 薬物療法において、潰瘍性大腸炎やクローン病のような消化管内炎症性疾患に対する局所療法や、消化管内で化学分解や酵素分解を受け易いペプチド性薬物、吸収部位が限定される薬物などの経口投与療法などでは、消化管内の特定部位へ選択的に医薬活性成分を送達することが望まれる。

【0003】 このような消化管内特定部位への選択的な医薬活性成分の放出を効果的に実現するためには、人の

消化管内の物理的・生理的環境および消化管内移動時間を考慮した製剤設計が必要である。消化管内の物理的・生理的環境については、胃内のpHは健康人で通常1.8～4.5、腸内のpHは6.5～7.5とされており、また小腸と大腸の間には本質的に差は無いとされている。また、Davisらの広範な調査結果では、人における製剤の胃内滞留時間は、0.5～10時間であり、個人差が大きい上に摂食状態や投与される製剤の大きさによってもかなり影響を受けるが、小腸通過時間のばらつきは比較的小さく、一般に3±1時間とされている (Journal of Controlled Release、第2巻、27-38頁、1985年)。

【0004】 消化管内の特定部位に選択的に医薬活性成分を放出させる方法については、これまで様々な研究がなされており、腸溶性製剤や徐放性製剤のような古典的方法の他、徐放性製剤に腸溶性皮膜を被覆した製剤 (Annals of the New York Academy of Science、第618巻、428-440頁、1991年) や放出開始時間を制御する技術を利用した製剤 (Chemical & Pharmaceutical Bulletin、第40巻、第3036-3041頁、1992年) などが提唱されている。しかしながら、従来の方法はいずれも部位選択性が不十分であったり、素材が特殊なため実用性に乏しいという難点があった。例えば腸溶性製剤は胃内での医薬活性成分の放出を効果的に抑制するものの、小腸上部で急激に放出が開始されるために、医薬活性成分は腸内の目的部位に到達するまでにその大部分が吸収または分解によって失われる。また、徐放性製剤は持続的に医薬活性成分が放出されるため、製剤が胃内に滞留する時間や小腸を移動する過程においても、かなりの放出がおこるという難点があった。

【0005】 さらに最近、大腸内に特異的な微生物の生態系を利用したシステムも考案されている。例えば、アゾ結合を導入した新規高分子で医薬活性成分の組成物を被覆、またはマトリックス状にした製剤 (Science、第233巻、1081-1084頁、1986年) は、大腸内在住バクテリアのアゾリダクターゼ活性によって高分子が分解され医薬活性成分を大腸内に放出するというものである。しかし、これも高分子そのものの安全性や分解速度の制御の問題等、実用化に至るまでに検討すべき課題が多い。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、消化管内の所望する標的部位に医薬活性成分を効率的に送達することのできる実用性の高い経口用製剤を提供しようとするものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、鋭意研究を行った結果、腸溶性高分子の圧縮成形層で被覆した場合には、フィルムコーティングした場合よりも腸内での溶出開始までの時間を遅くできること、又、圧縮成形層の量を調節することにより、溶出開始までの時間も調節し得るという知見を基に本発明を完成するに至った。

3

【0008】すなわち、本発明の製剤は、(a) 医薬活性成分を含有する内核、及び(b) 該内核の周囲に形成した腸溶性高分子からなる圧縮被覆層を有することを特徴とする消化管内適所放出型経口製剤である。

【0009】本発明の製剤においては、腸内での溶解速度を調節するために、圧縮被覆層中に親油性又は疎水性物質が含有されていてもよい。

【0010】本発明の製剤は、消化管内の所望の標的部位で医薬活性成分が放出されるように、その具体的な構造を設定することができる。

【0011】本発明において、腸溶性高分子からなる圧縮被覆層(b)は、製剤が所望の腸内標的部位付近に到達するまでの時間、医薬活性成分放出を抑制する機能を有する。即ち圧縮被覆層(b)は、服用後胃内に製剤が留まる時間中溶解することなく、内核を保護して医薬活性成分放出を完全に阻止し、さらに胃排出後は徐々に溶解し、腸内において所望の標的部位付近に到達するまでの間、実質的に医薬活性成分放出を抑制する。

【0012】本製剤の機能を十分に発揮せしめるためには、圧縮被覆層(b)は、胃内滞留の間溶解することなく十分な耐酸性を具備し、かつ胃排出後は、腸内で製剤が所望の標的部位付近に到達するまでの時間、医薬活性成分放出を実質的に抑制するように、腸内での溶解に要する時間が設定されていることが望ましい。かかる意味から通常、圧縮被覆層(b)は、最長の胃内滞留時間と考えられる10時間程度の間、胃内で溶解することなく、かつ、大腸上部を標的部位とする場合、一般的な小腸内通過時間とされている 3 ± 1 時間前後の間、腸内で医薬活性成分放出を抑制するように設定されていることが望ましい。

【0013】本発明の製剤は、通常、日本薬局方第十二改正の溶出試験法(バドル法)に従って溶出試験を行ったとき、第1液中では10時間以上実質的に医薬活性成分を放出せず、第2液中では少なくとも約2時間実質的に医薬活性成分を放出せず、その後急速に医薬活性成分の放出が開始するように、製剤設計すればよい。第2液中での医薬活性成分の放出開始までの時間(以下、ラグタイムと称する)は、消化管内の所望する標的部位にあわせて設定すればよい。例えば、具体例を示すと、第2液中での医薬活性成分の放出開始までラグタイムが、約2時間、約4時間、約7時間前後となるように製剤設計することにより、回腸下部、上行結腸、横行結腸付近で医薬活性成分の放出が見込まれるタイプの各製剤が得られ、同液中でより長いラグタイムとなるように設計することにより、大腸下部付近で医薬活性成分の放出が見込まれるタイプの製剤が得られる。

【0014】本発明において、内核は、医薬活性成分が配合されていれば特に限定されず、医薬活性成分のみから形成されていてもよく、また要すれば賦形剤、崩壊剤など、通常この分野で使用される各種製剤添加剤が配合

4

されていてもよい。また内核の形状は錠剤であってもよく、造粒粒状物であってもよい。

【0015】内核に含有せしめる医薬活性成分としては、経口投与可能な薬物であれば特に限定されない。かかる薬物としては、例えば化学療法剤、抗生物質、呼吸促進剤、鎮咳去痰剤、抗悪性腫瘍剤、自律神経用薬剤、精神神経用薬剤、局所麻酔剤、筋弛緩剤、消化器用薬剤、抗ヒスタミン剤、中毒治療剤、催眠鎮静剤、抗てんかん剤、解熱鎮痛消炎剤、強心剤、不整脈治療剤、利尿剤、血管拡張剤、抗脂血剤、滋養強壮変質剤、抗凝血剤、肝臓用薬剤、血糖降下剤、血圧降下剤などが挙げられる。

【0016】医薬活性成分の配合量は、使用する医薬活性成分の有効投与量等に応じて決定すればよく、特に限定されないが、内核重量に対して0.2~100重量%程度の範囲で設定することができ、とりわけ0.5~50重量%とするのが好ましい。

【0017】圧縮被覆層に用いる腸溶性高分子としては、皮膜形成性を有するものであって、pH5以上の水溶液には溶解するが、よりpHの低い酸性水溶液には溶解しない高分子物質を使用できる。

【0018】このような腸溶性高分子としては、例えばセルロース誘導体、ポリビニル誘導体、マレイン酸-ビニル系共重合体、またはアクリル酸系共重合体等が挙げられる。

【0019】このようなセルロース誘導体の具体例としては、カルボキシメチルエチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、メチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート等が挙げられ、ポリビニル誘導体の具体例としては、ポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアセトアセタールフタレート等が挙げられる。また、マレイン酸-ビニル系共重合体の具体例としては、ビニルアセテートマレイン酸無水物共重合体、ビニルブチルエーテルマレイン酸無水物共重合体、スチレンマレイン酸モノエステル共重合体等が挙げられ、アクリル酸系共重合体の具体例としては、エチルアクリレートメタアクリル酸共重合体、スチレンアクリル酸共重合体、メチルアクリレートメタアクリル酸オクチルアクリレート共重合体、メタアクリル酸メタアクリル酸メチル共重合体(例えばオイドラギットL及びS(商品名、レーム・ファーマ社製))等が挙げられる。

【0020】これらのうち、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートまたはメタアクリル酸メタアクリル酸メチル共重合体(オイドラギットL及びS)が好ましく、ヒ

ドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸メタアクリル酸メチル共重合体（オイドラギットL及びS）がより好ましい。さらに、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートがとりわけ好ましい。

【0021】これら腸溶性高分子は、種々の物性、例えば溶解pH（腸溶性高分子であっても溶解pHは若干の相違がある）、分子量、重合度などが相違するが、いずれの腸溶性高分子も本発明の製剤において、所望の腸内標的部に到達するまで医薬活性成分の放出を抑制する機能を有するよう、すなわち日本薬局方第十二改正の溶出試験第2液中で少なくとも約2時間以上の任意の時間、医薬活性成分の放出を実質的に抑制するよう、腸溶性高分子の種類、使用量、打錠圧等を調整して、圧縮被覆層とすることにより好適に使用することができる。また、このように消化管の所望部位、とりわけ小腸下部～大腸下部の標的部で医薬活性成分を放出させるよう腸溶性高分子の種類、使用量、打錠圧等を調整して圧縮被覆層とすることは当業者にとって、格別の困難を伴うものではない。

【0022】例えば、通常の腸溶性高分子であれば、市販されている形態の各高分子を使用してそのまま打錠機で錠剤とすればよいが、もし使用する腸溶性高分子の粒形が非常に小さく（例えば微粉末状など）、そのまま打錠できない場合には一旦、造粒して打錠に適した粒径とした後、内核と共に打錠することによって、容易に本発明の製剤とすることができる。例えば、オイドラギットS或はオイドラギットLの商品名で販売されているアクリル酸系腸溶性高分子は一般に粒径が小さいので、そのまま使用できないこともないが、上記のように造粒することによってより好適に使用することができる。

【0023】さらに、これらの腸溶性高分子の圧縮被覆層は、医薬活性成分を含む内核を1種類の腸溶性高分子の圧縮被覆層で被覆した後、更にその外側を同一または異種の腸溶性高分子の圧縮被覆層で被覆した多層の圧縮被覆層であってもよい。また、圧縮被覆層の形成に際して2種以上の腸溶性高分子を予め混合して圧縮被覆層としてもよい。これらの多層の圧縮被覆層や混合した圧縮被覆層は、いずれも所望の腸内標的部に達するまで医薬活性成分の放出を抑制する機能を有するよう、すなわち日本薬局方第十二改正の溶出試験第2液中で少なくとも約2時間以上の任意の時間、医薬活性成分の放出を実質的に抑制するよう、形成されていれば本発明の製剤における圧縮被覆層として好適に使用できる。

【0024】圧縮被覆層中には、腸溶性高分子とともに、必要に応じ、溶解速度を調節するために、親油性又は疎水性物質（親油性または疎水性を有する物質、以下、親油性／疎水性物質と称する）を適宜配合することができる。このような親油性／疎水性物質は、pH5以上の水性媒体中において圧縮被覆層の溶解速度を遅らせ

ることができるものであれば良く、1種でも良いが2種以上の複数種を配合して用いても良い。pH5以上の水性媒体中において圧縮被覆層の溶解速度を遅らせるという作用は、親油性／疎水性物質が、腸溶性高分子の水ヌレを防ぐか、或は腸溶性高分子との物理的相互作用によってより緻密な圧縮層を形成するかのいずれかの機構によって発現するものと考えられる。従ってこの作用の強さは、使用する親油性／疎水性物質の物理特性や量によって変化する。例えば、用いる腸溶性高分子の種類にもよるが、一般には、低融点物質の方が作用が強く、又、脂肪酸金属塩の場合は一価よりも多価の金属塩の方が作用が強い。従って、複数の親油性／疎水性物質を選択することによっても溶解速度を調節することができる。

【0025】このような親油性／疎水性物質としては、油脂類、ロウ類、炭化水素類、高級アルコール類、エステル類、高級脂肪酸類、高級脂肪酸の金属塩、その他の可塑剤などが好適に使用できる。

【0026】このような油脂類の具体例としては、カカオ脂、バーム脂、モクロウ、ヤシ油等の植物脂、牛脂、豚脂、馬脂、羊脂等の動物油脂、硬化魚油、硬化鯨油、硬化牛脂等の動物油脂由来の硬化油、硬化ナタネ油、硬化ヒマシ油、硬化ヤシ油、硬化大豆油等の植物由来の硬化油等が挙げられる。

【0027】ロウ類の具体例としては、カルナウバロウ、カンデリラロウ、ペイペリーロウ、オウリキュリーロウ、エスパルトロウ等の植物ロウ、ミツロウ、サラシミツロウ、鯨ロウ、セラック、羊毛ロウ等の動物ロウ等が挙げられる。

【0028】炭化水素類の具体例としては、パラフィン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等が挙げられる。

【0029】高級アルコール類としては、例えば直鎖飽和アルコールが挙げられ、その具体例としては、例えばラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペンタデシルアルコール、セチルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、ノナデシルアルコール、アラキナルアルコール、ベヘニルアルコール、カルナービルアルコール、セリルアルコール、コリヤニルアルコール、ミリシルアルコール等の炭素数12～30の直鎖飽和一価アルコールが挙げられる。

【0030】エステル類の具体例としては、例えばバリスチン酸ミリスチル、ステアリン酸ステアリル、ミリスチン酸ミリスチル、ベヘニン酸ベヘニル等の脂肪酸エステル類、ラウリン酸モノグリセリド、ミリスチン酸モノグリセリド、ステアリン酸モノグリセリド、オレイン酸モノグリセリド等のモノグリセリド、ステアリン酸ジグリセリド、ラウリン酸ジグリセリド等のジグリセリド、ラウリン酸トリグリセリド、ステアリン酸トリグリセリド、アセチルステアリン酸トリグリセ

ライド等のトリグリセリドの様なグリセリン脂肪酸エステル類等が挙げられる。

【0031】高級脂肪酸類としては、例えば直鎖飽和脂肪酸が挙げられ、その具体例としては、例えばカプリン酸、ウンデカン酸、ラウリン酸、トリデカン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、マルガリン酸、ステアリン酸、ノナデカン酸、アラキン酸、ヘンエイコサン酸、ベヘニン酸、トリコサン酸、リグノセリン酸、ペンタコサン酸、セロチン酸、ヘプタコサン酸、モンタン酸、ノナコサン酸、メリシン酸、ヘントリアコンタン酸、ドトリアコンタン酸等の炭素数10~32の一塩基性直鎖飽和脂肪酸が挙げられる。これら高級脂肪酸のうち、カプリン酸およびラウリン酸が好ましい。

【0032】高級脂肪酸の金属塩としては、上記高級脂肪酸のカルシウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等が挙げられる。これら高級脂肪酸金属塩のうち、ステアリン酸カルシウムおよびステアリン酸マグネシウムが好ましい。

【0033】また可塑剤としては、例えば、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、フタル酸ジエチル、ポリエチレングリコール、ポリソルベートなどを好適に使用することができる。

【0034】このような親油性／疎水性物質のうち、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、トリアセチン、ラウリン酸、カプリン酸、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル等が好ましい。このうち、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、トリアセチン、ラウリン酸、カプリン酸、及びクエン酸トリエチルがより好ましく、さらに、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、トリアセチン及びラウリン酸がとりわけ好ましい。

【0035】また、腸溶性高分子と親油性／疎水性物質との組み合わせとしては、「セルロース誘導体と高級脂肪酸又はその塩」、「セルロース誘導体と可塑剤」などが好ましい。このうちとりわけ、腸溶性高分子がヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートであって、親油性／疎水性物質が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、トリアセチン及びラウリン酸から選ばれる1種であるかステアリン酸マグネシウムとステアリン酸カルシウムを混合したものである場合が好ましい。

【0036】圧縮被覆層中の腸溶性高分子に対する親油性／疎水性物質の配合量は、腸溶性高分子の重量に対して約5~100重量%程度、とりわけ20~60重量%とするのが好ましい。

【0037】本発明の製剤の内核、および圧縮被覆層中には、所望により、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、凝集防止剤等、通常製剤技術分野で常用される種々の添加剤を配合してもよい。

【0038】かかる賦形剤としては例えば、白糖、乳糖、マンニトール、グルコース等の糖類、デンプン、部分 α 化デンプン、結晶セルロース、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、沈降炭酸カルシウム、含水二酸化ケイ素などがあげられる。結合剤としては例えば、白糖、グルコース、乳糖、麦芽糖、ソルビトール、マンニトールなどの小糖類もしくは糖アルコール類、デキストリン、でんぷん、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、グアーガム、アラビアゴム、寒天などの多糖類、トラガント、ゼラチン、グルテンなどの天然高分子類、メチルセルロース、エチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースなどのセルロース誘導体、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ポリビニルアセテート、ポリエチレングリコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸などの合成高分子などが挙げられる。また崩壊剤としてはカルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、コーンスターチ、ヒドロキシプロピルスターチ、部分 α 化デンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルポリピロリドン、クロスカルメロースカルシウム等が挙げられる。また、滑沢剤、凝集防止剤としては、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、コロイダルシリカ、ステアリン酸、含水二酸化ケイ素、ワックス類、硬化油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム等が挙げられる。

【0039】腸内および日本薬局方第2液中での医薬活性成分放出開始までのラグタイムは、以下のように圧縮被覆層の溶解に要する時間変化させることにより調節することができる。すなわち、例えば、圧縮被覆層の被覆量を増加（もしくは減少）させることにより、圧縮被覆層の溶解に要する時間を延長（もしくは短縮）させることができる。また、被覆量をほぼ一定とする場合は、圧縮被覆層を構成する腸溶性高分子の重合度もしくは置換度の異なるものを1種又は2種以上を適宜混合することにより、溶解に要する時間を変化させることができる。あるいは、圧縮被覆層に腸溶性高分子とともに親油性／疎水性物質を配合して圧縮被覆層の溶解に要する時間を調節することもでき、この場合、親油性／疎水性物質の配合量を増加（もしくは減少）させることにより、腸内での圧縮被覆層の溶解に要する時間を延長（もしくは短縮）することができる。また、用いる親油性／疎水性物質の種類によっても、溶解に要する時間を変化させることができる。

【0040】本発明の製剤の形状は、錠剤とすることが好ましく、大きさは直径4~16mm、とりわけ6~12mmの範囲に設定されることが好ましい。

【0041】内核の形状は、通常錠剤とすることが好ましく、大きさは、通常直径3~15mm、とりわけ5~8mmの範囲に設定されることが好ましい。

【0042】圧縮被覆層の厚さは所望のラグタイムの長さが得られるように自由に選ぶことができるが、通常 0.4~3mm の範囲で設定され、とりわけ、0.5~1.5mm とすることが好ましい。また、これに対応する被覆率は内核錠のサイズによっても異なるが、通常、内核重量に対し約 150~600 重量%程度、とりわけ 200~400 重量%とすることが好ましい。

【0043】内核の調製は、レミントンズ・ファーマシューティカル・サイエンス、第 17 版、(マーク・パブリッシング・カンパニー、1985 年発行)に記載されているような通常の製剤化手法で実施することができる。錠剤とする場合は、例えば、医薬活性成分に、要すれば適当な賦形剤、結合剤、滑沢剤等通常製剤分野常用される各種添加剤を混合し、そのまま或は一旦常法により造粒して造粒粒状物を製し、必要に応じて整粒した後、打錠して製することができる。

【0044】造粒粒状物は、通常の乾式および湿式造粒法などにより製することができる。例えば、医薬活性成分と添加剤を混合したのち、網式製粒機、円筒製粒機、トーネードミル、スクリュウ造粒機、アレキサンダー・マシンなどの押出造粒機を用いて顆粒とするか、或は各成分を粉末のままブレンダー・グラニュレーターやピン・グラニュレーターなどの混合造粒機を用いて顆粒としてもよい。或は、回転するドラム又はパン中に各成分の粉体に結合剤溶液を噴霧して造粒するいわゆる転動造粒により顆粒を製してもよく、流動層乾燥機中で各成分を流動させつつ結合剤溶液を噴霧する流動造粒法により製してもよい。

【0045】また、造粒粒状物は、医薬活性成分を不活性な担体上に結合剤とともにコーティングして製することもできる。この場合例えば、不活性な担体上に、医薬活性成分と結合剤を含む溶液を噴霧コーティングして実施できる。或は、不活性な担体に医薬活性成分を必要に応じて他の添加剤とともに添加混合して、結合剤溶液を噴霧しつつコーティングする、いわゆる粉末コーティングにより製することもできる。不活性な担体としては、例えば糖類もしくは無機塩(乳糖、セルロース、塩化ナトリウムなど)の結晶、球形造粒物等が使用でき、具体例としては、アビセル SP (商品名、旭化成製、結晶セルロースの球形造粒物)、ノンパレル NP-5、同 NP-7 (いずれも商品名、フロイント産業製、結晶セルロースと乳糖の球形造粒物)などが挙げられる。

【0046】内核の周囲に圧縮被覆層を形成する方法は、プレスコート法またはドライコート法と呼ばれる圧縮成形法など、この分野における常法により実施できる。例えば、圧縮被覆層に用いる腸溶性高分子に、要すれば親油性/疎水性物質、適当な賦形剤、結合剤、滑沢剤、流動化剤等を混合し、そのまま、或は一旦常法により造粒・整粒した後、内核素錠の上に圧縮被覆する。圧縮被覆は、通常の有核打錠機あるいは圧縮打錠機を用

いて、例えば圧縮圧 200~1200kg/cm²、圧縮速度 1~20 m/m 分の条件で好適に実施できる。

【0047】必要に応じて内核及び圧縮被覆層に用いる賦形剤、崩壊剤などの添加量は、製剤技術の分野で常用される知見に基づく範囲であれば、何等问题なく使用することができる。結合剤の濃度や使用する溶媒も製剤の分野で常用される知見に基づく範囲であれば、何ら問題なく使用することができる。

【0048】以下に実施例とその効果を示す実験例を示す。

【0049】

【実施例】

実施例 1

塩酸ジルチアゼム 300g をトウモロコシデンプン 200g と混合し、ポリビニルピロリドン (商品名: コリドン 30、BASF 社製) 90g をエタノール 90g に溶解して得た結合液 180g を用いて湿式造粒を行い、造粒物を乾燥後整粒して打錠用顆粒 585g を得た。得られた打錠用顆粒の 530g にクエン酸カルシウム 120g、カルボキシメチルセルロースカルシウム (商品名: ECG-505、五徳薬品製) 40g 及びステアリン酸マグネシウム 10g を混合し、ロータリー式打錠機 (F-9 型、菊水製作所) により、直径 6mm、重量 70mg の内核素錠を製造した。得られた内核素錠に有核打錠機 (コレクト 18 HUK-DC 型、菊水製作所) により、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (商品名: AQOAT (AS-LF)、信越化学製)、ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸マグネシウムの混合末 (8:1:1) を 1 錠当たり 200mg を圧縮被覆して、直径 9mm、重量 270mg の有核錠である消化管内適所放出型製剤を得た。

【0050】得られた塩酸ジルチアゼム含有の消化管内適所放出型製剤について、日本薬局方第 1 液 (pH 1.2) (以下、第 1 液と称する)、および日本薬局方第 2 液 (pH 6.8) (以下、第 2 液と称する) を用い、溶出試験を実施した。溶出試験は、溶出液 900ml を用い、37℃、パドル回転数 100rpm の条件下で行なった (以下、同)。その結果を図 1 に示した。放出パターンから明らかなように、第 1 液中では、長時間に亘って全く医薬活性成分の放出は起こらず、耐酸性が良く保たれていた。また、第 2 液中では、約 3 時間のラグタイムの後、パルス状の速やかな放出が認められた。

【0051】実施例 2

実施例 1 で調製した塩酸ジルチアゼムを含む内核素錠に有核打錠機 (コレクト 18 HUK-DC 型、菊水製作所) により、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (商品名: AQOAT (AS-LF)、信越化学製) 及びステアリン酸カルシウムの混合末 (8:2) を 1 錠当たり 200mg 圧縮被覆して、直径 9mm、重量 270mg の有核錠である消化管内適所放出製剤を得

た。本実施例により得られた製剤は、日本薬局方第2液中での溶出試験の結果、約10時間のラグタイムの後、速やかな医薬活性成分の放出が見られた。

【0052】実施例3

5-アミノサリチル酸300gをトウモロコシデンプン200gと混合し、ポリビニルピロリドン（商品名：コリドンK30、BASF社製）90gをエタノール90gに溶解して得た結合液180gを用いて湿式造粒を行い、造粒物を乾燥後整粒して打錠用顆粒585gを得た。得られた打錠用顆粒の530gにクエン酸カルシウム120g、カルボキシメチルセルロースカルシウム（商品名：ECG-505、五徳薬品製）40g及びステアリン酸マグネシウム10gを混合し、ロータリー式打錠機（F-9型、菊水製作所）により、直径6mm、重量70mgの内核素錠を製造した。得られた内核素錠に有核打錠機（コレクト18HUK-DC型、菊水製作所）により、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（商品名：AQOAT（AS-LF）、信越化学製）、ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸マグネシウムの混合末（8：1：1）を1錠当たり200mgを圧縮被覆して、直径9mm、重量270mgの有核錠である消化管内適所放出製剤を得た。本実施例により得られた製剤は、日本薬局方第2液中での溶出試験の結果、約3時間のラグタイムの後、速やかな医薬活性成分の放出が見られた。

【0053】実施例4

実施例3で調製した5-アミノサリチル酸を含む内核錠に有核打錠機（コレクト18HUK-DC型、菊水製作所）により、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート（商品名：AQOAT（AS-LF）、信越化学製）、トリアセチン及び含水二酸化ケイ素の混合末（8：1：1）を1錠当たり200mg圧縮被覆して、直径9mm、重量270mgの有核錠である消化管内適所放出製剤を得た。本実施例により得られた製剤は、日本薬局方第2液中での溶出試験の結果、約3時間のラグタイムの後、速やかな医薬活性成分の放出が見られた。

【0054】実施例5

実施例3で調製した5-アミノサリチル酸を含む内核錠

に、有核打錠機（コレクト18HUK-DC型、菊水製作所）により、オイドラギットL（商品名、レーン・ファーマ社製、成分：メタアクリル酸メタアクリル酸メチル共重合体）とステアリン酸カルシウムの混合末（8：2）を1錠当たり350mg圧縮被覆して、直径11mm、重量420mgの有核錠である消化管内適所放出製剤を得た。本実施例により得られた製剤は、日本薬局方第2液中での溶出試験の結果、約4時間のラグタイムの後、速やかな医薬活性成分の放出が見られた。

【0055】実験例1

実施例1で得られた塩酸ジルチアゼム含有の消化管内適所放出製剤を、第1液中に一定時間浸した後に、第2液中で溶出試験を実施した。A、Bは、第1液中に各々0時間、16時間浸漬した後、第2液中で放出試験を行ったものである。

【0056】その結果を図2に示した。放出パターンから明らかなように、第1液中の浸漬時間の長さにかかわらず、第2液中ではA、Bいずれも約3時間のラグタイムを有するほぼ一定のパターンを示した。この結果から、本製剤は経口投与された場合、胃内滞留時間のばらつきに影響を受けることなく、小腸へ移行して約3時間経過後に初めて医薬活性成分放出が開始されることがわかる。

【0057】

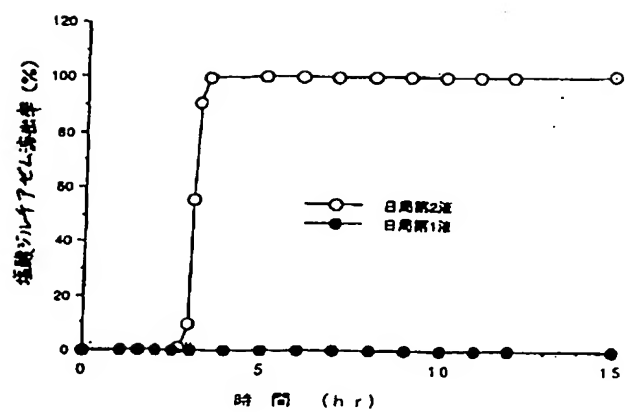
【発明の効果】本発明の製剤は、服用後胃内滞留時間中は全く医薬活性成分を放出せず、また胃排出後も所望の標的部位に到達するまでに要する時間中は医薬活性成分を放出せず、その後速やかに放出を開始するという特長を有する。医薬活性成分として、腸内の特定部位へ選択的に送達する必要のある薬物を用いた場合、有効性の高い優れた医薬製剤となる。

【図面の簡単な説明】

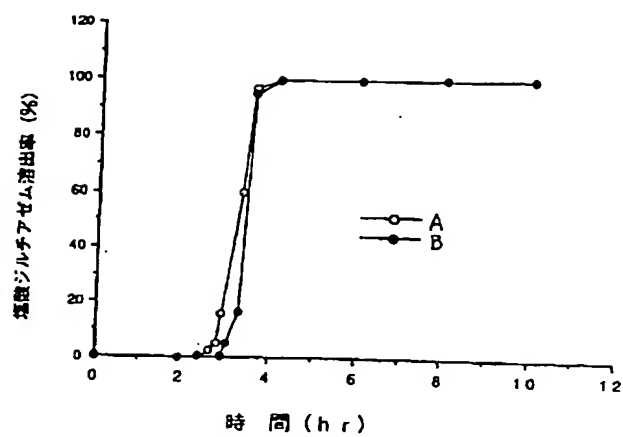
【図1】 実施例1において、日本薬局方第1液及び第2液中での溶出試験の結果を示したグラフである。

【図2】 実験例1において、日本薬局方第1液に錠剤を一定時間浸した後に、同第2液中で溶出試験を行った結果を示したグラフである。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶
A 6 1 K 47/38

識別記号 庁内整理番号
D

F I

技術表示箇所

(72) 発明者 菰田 多見
兵庫県尼崎市北城内88-20ディムス北城内
401号